

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 01-226824

(43)Date of publication of application : 11.09.1989

(51)Int.Cl.

A61K 35/78
A61K 31/35
A61K 31/70
C07D311/36
C07H 15/256
C07H 17/07

(21)Application number : 63-055803

(71)Applicant : OTA ISAN:KK

(22)Date of filing : 08.03.1988

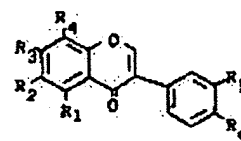
(72)Inventor : SHINPO YUUJIROU
YAMAZAKI RITSU
NOHARA TOSHIHIRO
KANESHIRO YORIHIDE
NAKAJIMA KAJIRO
ITO HIROSHI

(54) METABOLIC PROMOTER FOR UREA NITROGEN

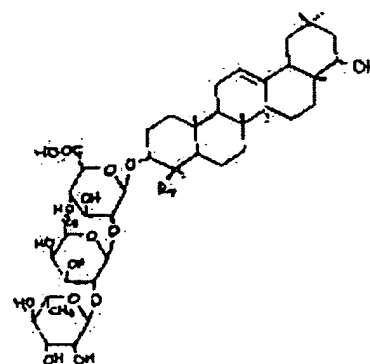
(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject promoter effective in preventing or ameliorating renal function disorder, especially alcoholic urea nitrogen cacochymia, by using a flavonoid, saponin or their glycoside existing in a plant of family Legminaceae.

CONSTITUTION: The objective agent contains at least one kind of compound selected from a flavonoid separated from a plant of family Legminaceae (e.g. arrowroot or mung bean), e.g. the isoflavonoid of formula I (R1WR6 are H, OH, OCH3, glucose, O-glucose or O-glucose xylose), a saponin, e.g. triterpenoidal saponin of formula II (R7 and R8 are H, CH3 or CH2OH) or their glycosides, as an active component. The compound of formula I is e.g. isolidone or genistein and the compound of formula II is e.g. 3-O-{ α -L-rhamnopyranosyl(1 \rightarrow 2)- β -D-galactopyranosyl(1 \rightarrow 2)- β -glucuronopyranosyl}-soyasapogenol B.



1



2

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A) 平1-226824

⑬ Int. CL⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成1年(1989)9月11日

A 61 K 35/78
31/35
31/70

ADD

8413-4C

ACV

7375-4C
7431-4C※

審査請求 未請求 請求項の数 7 (全6頁)

⑮ 発明の名称 尿素窒素代謝改善剤

⑯ 特 願 昭63-55803

⑰ 出 願 昭63(1968)3月8日

特許法第30条第1項適用 昭和62年10月15日 日本生薬学会主催の第34回年会講演要旨集に文書にて発表

- ⑱ 発 明 者 新 南 勇 次 郎 茨城県稲敷郡阿見町字阿見3575-4
⑲ 発 明 者 山 崎 律 茨城県取手市西2丁目2番 G-706
⑳ 発 明 者 野 原 稔 弘 熊本県熊本市長瀬町2861-27
㉑ 発 明 者 金 城 順 英 熊本県熊本市白山1-6-54 白山宿舍3-5号
㉒ 発 明 者 中 島 嘉 次 郎 東京都板橋区中台3-27 H-1608
㉓ 発 明 者 伊 東 宏 千葉県市川市真間3-12-13
㉔ 出 願 人 株式会社太田胃散 東京都文京区千石2丁目3番2号
㉕ 代 理 人 弁護士 砂 川 五 郎

最終頁に続く

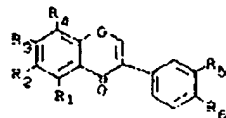
① 発明の要約

1. 発明の名称

尿素窒素代謝改善剤

2. 特許請求の範囲

- (1) マノ科植物の含有するフラボノイド、サボニン又はそれらの配糖体からなる群から選ばれた少なくとも一つを有効成分として含有する尿素窒素代謝改善剤。
(2) フラボノイド、サボニン又はそれらの配糖体が植物に含有されているものである特許請求の範囲第1項記載の尿素窒素代謝改善剤。
(3) フラボノイド又はその配糖体が一般式(1)



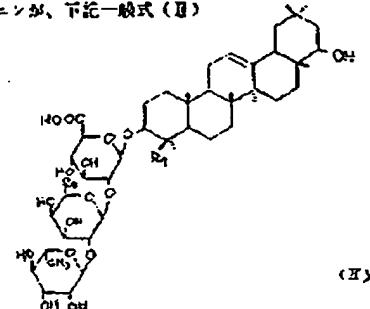
(1)

式中、R1、R2、R3、R4、R5、R6は同一又は異なって、H、OH、OMe、グルコース、O-グルコース、O-グルコースキシロースを意味する、で示される化合物である特許請求の範囲第1または2項記載の尿素窒素代謝改善剤。

- (4) フラボノイドがイソフラボン、ゲニスチン、ネクトリジン、カッカリドン、カッカチン、カッカライド、ダイゼイン、ダイズン、プエラリン、PG-1、PG-

3、フェルモノネチンなるイソフラボン類である特許請求の範囲第3項記載の尿素窒素代謝改善剤。

(5) サボニンが、下記一般式(II)



(II)

式中、R7とR8とは同一又は異なって、H、CH3-、又はCH2OH-基を意味する、で示されるトリテルペノイドルサボニン又はその配糖体である特許請求の範囲第1および第2項記載の尿素窒素代謝改善剤。

- (6) サボニンが、3-O-(α-L-ラムノピラノシル(1→2)-β-D-ガラクトピラノシル(1→2)-β-D-グルクロピラノシル)ソヤサポゲノールB、3-O-(α-L-ラムノピラノシル(1→2)-β-D-ガラクトピラノシル(1→2)-β-D-グルクロピラノシル)ソファラジオール、3-O-(α-L-ラムノピラノシル(1→2)-β-L-アラビノピラノシル(1→2)-β-D-グルクロピラノシル)ソフ

ラジオールである特許請求の範囲第5項記載の尿毒素系代謝改善剤。

7) 経口的又は非経口的に投与する特許請求の範囲第1項ないし第5項記載の尿毒素系代謝機能障害(腎臓症障害)の予防改善剤。

3. 発明の詳細な説明

発明の目的

本発明はマノ科植物、例えば、葛(Pueraria lobata Ohwi)、大豆(Phaseolus Radicatus L.)より得られるフラボノイド、サポニン、及び、それらの配糖体からなる群から選ばれた少なくとも一つを有効成分として含有する尿毒素系代謝改善剤に関する。

従来技術

葛は古くから、葛根粉として和菓子の原料に用いられる外、その根及び花はそれぞれ葛根、葛花と称し、漢方処方中に配合されて来た。特に、葛根は、厚生省監修の“一般漢方処方の手引き”によれば、漢方210の処方中88処方中に配合されており、その代表的処方である葛根湯では、葛根が主薬となっている。一方、葛花は消痞、所謂“痞満を解す”を目的とする葛花解痞湯に、漢方方角として処方され使用されている。

葛植物にはフラボノイド、特に、ダイゼイン、ゲニステイン、カッカロイド等のイソフラボノイド(英誌 29 757 1950)(Chem. Pharm. Bull. 22 2449 1975)及びサポニン、特にトリテルペノイドグルサポニン(Chem. Pharm. Bull. 32 1233 1985)がその主成分として既に見出されている。漢効については、発汗、解熱作用(日漢理誌 33 263 1941)、利尿作用(英誌 29 883 1953)、

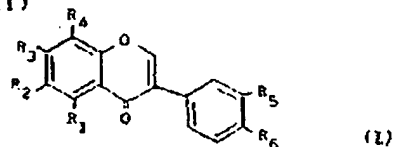
血圧降下作用(中華医誌 54 285 1970)、胆汁分泌促進作用(応用薬理 5 (2) 247 1971)、アドレナリンβ受容体遮断作用(药理学報 15 218 1980)の外に、抽出液に関するムスカリン様作用(応用薬理 5 247 1971)とババペリン様作用(Chem. Pharm. Bull. 22 1788 1975)などの報告がある。又、消痞効果に関連する報告としては、塚本、福田等(Proc. Symp. Yaku-Yaku 15 123 1982)(日大医誌 42 (8) 587 1983)により、アルコール代謝に関し、葛花中の成分でもイソフラボンがアセトアルデヒドの生体内消失を促進すると云う報告がなされているに過ぎない。こうして漢方での極めて広範囲な用いられ方を考慮にいれるとき、漢効の解明は極めて不十分であるといわなければならない。

課題と解決手段

本発明者等は、特に消痞効果に着目し、葛根及び葛花から得られるフラボノイド及びサポニン並びにそれらの配糖体を含有する、それぞれの成分の血中のアルコール及びアセトアルデヒド濃度への影響を検討していた所、意外にも、腎臓症障害、特に、尿毒素系代謝障害即ち、アルコール性尿毒素系代謝障害(試験方法は後述)を予防もしくは改善し、かくして、腎臓症に対して予防、並びに改善の効果を有していることを見出すことができた。

本発明者が尿毒素系代謝障害の予防並びに改善効果を見出したイソフラボノイド並びにトリテルペノイドグルサポニンはそれぞれ下記、一般式(I)及び(II)式で示される化合物を含有する。

一般式(I)

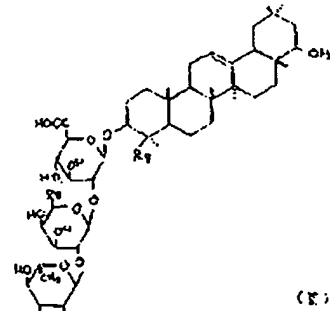


式中、R1、R2、R3、R4、R5、R6は、同一又は異なって、H、OH、OMe、グルコース、O-グルコース、O-グルコースキシロースを意味する、で示されるフラボノイド。その様なフラボノイドとしては、特に、イソフラボン、ゲニステイン、テクトリジン、カッカロドン、カッカチン、カッカロイド、ダイゼイン、ダイジン、プエラリン、PG-1、PG-3、フェルモネチンなるイソフラボンが知られており、何れも文献公知の化合物である。

即ち、式中、R1とR3がOH基、R2とR6がCH3 O基、R4とR5がHである化合物はイソフラボンであり、R1とR3とR6がOH基、R2とR4とR5がHの化合物はゲニステインであり、R1とR6がOH基、R2がCH3 O基、R3がO-グルコース、R4とR5

がHの化合物はテクトリジンであり、R1がOH基、R2とR3がCH3 O基、R3がO-グルコース、R4とR5がHの化合物はカッカリドンであり、R1とR4とR5がH、R2とR6がOH基、R3がCH3 O基の化合物はカッカチン、R1がOH基、R2とR6がCH3 O基、R3がO-グルコース-キシロース（以下、O-xy1. と略称）、R4とR5がHなる化合物はカッカライド、R1とR2とR4とR5がH、R3とR6がOH基の化合物がダイゼインであり、R1とR2とR4とR5がH、R3がO-グルコース、R6がOH基である化合物がダイジンであり、R1とR2とR5がH、R3とR6がOH基、R4がグルコースである化合物がアエラランであり、R1とR2がH、R3とR5とR6がOH基、R4がグルコースの化合物はPG-1、R1とR2がH、R3とR6がOH基、R4がグルコース、R5がCH3 O基の化合物はPG-3、R1とR2とR4とR5がH、R3がOH基、R6がCH3 O基の化合物はフォルモノネタンとしてそれぞれ知られている。

また、一般式(II)



式中R7とR8とは同一又は異なって、H、CH3-、又はCH2 OH-基を意味する、で示される。トリテルペノイダルサボニン又はその配製体としては、3-O- $\{\alpha$ -L-ラムノピラノシル(1 \rightarrow 2)- β -D-ガラクトピラノシル(1 \rightarrow 2)- β -D-グルクロノピラノシル $\}$ ソーサボゲノールB（式中、R7とR8がCH2 OH基を意味するもの）、3-O- $\{\alpha$ -L-ラムノピラノシル(1 \rightarrow 2)- β -D-ガラクトピラノシル(1 \rightarrow 2)- β -D-グルクロノピラノシル $\}$ ソファラジオール（式中、R7がCH3基、R8がCH2 OH基を意味するもの）、3-O- $\{\alpha$ -L-ラムノピラノシル(1 \rightarrow 2)- β -L-アラビノピラノシル(1 \rightarrow 2)- β -D-グルクロノピラノシル $\}$ ソファラジオール（式中、R7がCH3基、R8が水素基を意味するもの）が既に文献に公知である。

作用と効果

これらの成分は後述する薬理試験から明らかな様に腎臓の尿素窒素代謝障害、特に、アルコール性の尿素窒素代謝障害に対し予防並びに改善効果を有している。

ところで、尿素は蛋白質の異化作用から生じた物質であり、生体にとって毒性の高いアンモニアが解毒される過程で生じる分解産物である。その生合成は肝臓のミトコンドリア内の尿素サイクルによって行われ、その後、腎臓で尿として排出される。即ち、哺乳動物が唯一蛋白質由来の窒素の排泄に利用している有機化合物である。血液中の尿素窒素レベルは食餌、蛋白代謝及び腎機能に係わる総合的な値である。この値の変動は、食餌による蛋白質の多量摂取、極度の脱水状態、貧血、消化管出血時又、激しい運動を長期に渡って続けた際、結り、エネルギー源として、生体が脂質や炭水化物以外に蛋白質を動員しなければならない時、更に、腎機能に何等かの異常を生じた場合に生じ、その際、血中尿素窒素は上昇する。この様な中でも腎機能障害に直接又は間接的に関係する疾患により起こる血中尿素窒素の上昇が最も重要な原因であると云われている。その疾患としては、腎炎、腎不全、尿毒症、尿路閉塞、肝疾患、高血圧、糖尿病、充血性心疾患、糖尿病及びその他虚脱等、多くの疾患が挙げられる。しかし、この様な状況下で起こる血中尿素

窒素の上昇に対して、これを予防並びに改善する薬剤は今なお数少なく、例えば、漢方処方配合生薬中でも大抵、関連等にその予防、改善効果が認められている（和漢医薬学会誌、Vol. 16 78 1981）（和漢医薬学会誌、Vol. 18 19 1983）にすぎず、更に、実臨床で使われている医薬品中でも、これらに有効性ある薬剤は見当らず、これらの疾患の治療法としては現在でも、多くは安静、食餌療法にステロイド剤の適用（特に、腎疾患の場合）が主流とされている。この様な状況の中で、本発明者等による葛根物中に含まれる既知化合物フラボノイド並びにサボニンを必須有効成分とする尿素窒素代謝障害の予防並びに改善剤に関する本発明は、今後、社会情勢が高齢化傾向を示す中、腎疾患を中心とする上死疾患の治療並びに予防上極めて意義深い。

本発明の尿素窒素代謝障害の予防改善剤は、特にイソフラボノイド又はトリテルペノイダルサボニンを有効成分とし、これらに固形もしくは液体の医薬的に受容できる賦形剤を加えたものから成っている。

投与のための剤型としては、通常、錠剤、錠剤、乳剤、カプセル剤、茶剤、顆粒剤、散剤（糖粉剤、チンキ剤、液ニキス剤、シロップ剤などを含む）などの内服の形その他、産薬として体内に用いてもよい。

ここで使用される固形又は液体の賦形剤としては、当

液分野で公知のものが使用される。即ち、その幾つかの具体例を列挙すると、酢酸その他の内服用粉末については、乳糖、澱粉、デキストリン、リン酸カルシウム、合成及び天然ケイ酸アルミニウム、酸化マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム、乾燥酵母などがあり、液剤における賦形剤としては、水、グリセリン、キシロップ、プロピレングリコール、エタノール、脂肪油、エタレングリコール、ポリエチレングリコール及びソルビトール等が用いられる。

この発明で有効成分として用いられるイソフラボン類及びトリテルペノイドルサポニン類は公知の化合物であり、それらの製法も知られているが、例えば、次記方法で製造することができる。

葛植物の根もしくは花を低級脂肪酸アルコール類又は含水低級脂肪酸アルコール類で抽出を行い、その抽出液を減圧濃縮して抽出エキスとする。これを水に懸濁し、尚量のn-ブタノールで分配し、得られたブタノール層をヘキサンで脱脂後さらにn-ブタノール、酢酸エテル、水にて分配を行い、この時に生じる沈殿物よりイソフラボノイドを得た（葛根から得たものを以下、PR-1Fと略称、葛花から得たものを以下、PF-1Fと略称）、又、酢酸エテル及び水層はセファデックスLH-20等を用いて通常の精製法を行いトリテルペノイドルサポニ

ンを得た（葛花から得たものを以下、PF-S Pと略称）。

更に、上記、水及びn-ブタノールで分配し得られる水層をダイアイオンクロマトグラフィーで分離後、更にセファデックスLH-20カラムクロマトグラフィー等で分離を重ねる事によってもイソフラボノイドを得ることができる。尚、PF-1F、PR-1F及びPF-S Pの物性並びにこの成分中に含有される物質は次の通りである。

まずPF-1F又はPR-1Fはそれぞれ純白色、或白色の結晶形粉末で、無味もしくは僅かに甘味を有する無臭粉末で、両者ともメタノール、希メタノールに易溶、水、エタノールに可溶、クロロホルム、エーテル、ヘキサン、四塩化炭素に難溶である。これらの物質のUV吸収を測定する時イソフラボノイド特有の251nm付近の極大吸収および263-310nm付近にショルダーが観察された。更に、これら物質を液体クロマトグラフィー等の通常の精製法を行い、PF-1F中より上記（I）式で示される如くイリソリジン、ゲニステイン、チクトリジン、カッカリドン、カッカテン、カッカライドを、PR-1F中よりダイゼイン、ダイジン、プスラリン、PG-1、PG-3、フェルセノネチンを得た。これらの物質はそれぞれの融点、紫外線吸収、薄層クロマト

グラフィー及びカーボン並びにプロトンNMR等により物質恒数を測定又は計測することにより確認された。

一方、PF-S Pは黄白色～褐色の粉末で、僅かに苦味を有する無臭の粉末で、メタノール、希メタノールに易溶、水、エタノールに可溶、クロロホルム、エーテル、ヘキサン、四塩化炭素に難溶である。この物質を更に、液体クロマトグラフィー等の通常の精製法を行いPF-S P中より一般式（II）に示した3種化合物を得た。これらはすべて白色無晶形粉末であるが、これらの化合物にも上記同様の操作で物理恒数を測定又は計測し確認された。なお、上記の抽出法により大豆からもイソフラボノイド及びトリテルペノイドルサポニンを得ることができる。

以下、上記方法によるイソフラボノイド及びトリテルペノイドルサポニン製造の参考例並びに薬理実験の結果を示すが、それらの例は本発明をより詳細に説明するもので、本発明は、決して、それら記載により限定されるものではない。

参考例1 葛植物からのイソフラボノイド及びトリテルペノイドルサポニンの製造

葛花を粗切り、その1.85kgを10ℓのメタノールで

温度80℃で連続抽出する。この操作を4回繰り返し、清液を除去しメタノールエキス832.8gを得、次に、このエキスをn-ブタノールと水、各々1ℓで分配し、水層部エキス345.8g及びブタノール層エキス287.0gを得た。このブタノール層エキスをヘキサンで脱脂後、n-ブタノール、酢酸エテル、水、1対4対5の混液で分配し、この時に生じる沈殿物を通常の精製法で精製し、イソフラボノイド（PF-1F）23.3gを得た。一方、沈殿物以外の部分、水及びブタノール、酢酸エテル部分は更に、MC1801 CHP20Pを用い10%-50%メタノールで脱下させ、得られる最初の部分をクロロホルムと水で分配後、その水層部をボンドバックC18を用い、ここでは40%-70%メタノールで脱下させ得られる部分から以下、常法に従いトリテルペノイドルサポニン（PF-S P）50.0gを得ることができた。

又、上記水層部エキス345.8gからもダイアイオンクロマトグラフィー、セファデックスカラムクロマトグラフィー等、通常の分離精製法を行うことによってもPF-1Fを得ることもできる。

更に、葛根3.0kgを粗切り、以下、上記、葛花の分離法に準拠し操作し得られるブタノール層部エキス83.0gよりセファデックスLH-20を用いメタノールで流

下させることにより47.0gのイソフラボノイド(PR-1F)とトリテルペノイドルサボン3.0gを得ることができた。

次に、本発明に拘する薬剤の血中尿素窒素代謝障害に対する抑制的效果を示す。

実験例 1

体重25-35gの7週令ddY系雄性マウスに1.0%アラビアゴムに懸濁した被験薬物を経口投与し、1時間後5.0% (v/v) エタノール5.0g/kgを経口投与し、この後4時間目に腹部切開後、心臓より採血し、遠心分離にて血清を分離し、この血清中の尿素窒素(BUN)値をウレアゼインドフェノール法にて測定した。

ここで云う正常群とは被験薬物の代わりにアラビアゴム溶液のみを投与し、アルコールを投与しない群を指し、又、ここで云う対照群とは被験薬物の代わりにアラビアゴムを投与し、後、上記アルコール5.0g/kgを投与した群を指す。更に、比較試験として既に臨床的に尿素窒素代謝障害に効果があるとされている大黄末を用い、これとの比較試験も行った。

結果は表1に示す如くである。尚、抑制率(%)は下記の式によって算出した。

表1

薬物名	用量 (mg/kg)	例数	血清尿素窒素値 (mg/dl) {Mean ± s.e.}	抑制率 (%)
正常群	-	36	17.5±0.4	
対照群	-	43	35.9±2.4	
PF-1F	1000	18	23.4±2.2 *	67.5 *
PR-1F	1000	11	25.6±1.4 *	68.8 *
PF-SP	1000	18	24.2±2.2 *	53.6 *
大黃末	2000	12	31.8±2.7	23.4

*印は $p < 0.05$ で対照群に対して有意性がある事を示す。

(t-検定)

$$\text{抑制率}(\%) = \frac{\text{対照群値} - \text{被験薬物群値}}{\text{対照群値} - \text{正常群値}} \times 100$$

この結果からアルコールで誘発される血清尿素窒素値の上昇傾向を、PF-1F、PR-1F並びにPF-SPが何れも、抑制率で見ても約60-70%と統計学的に有意に抑制することが判明した。

更に、比較試料として用いた大黃末(信州大薬)の効果に対比しても、その効果を越え得る事が確認された。

アルコールの投与による血中尿素窒素の上昇順序は、腎糸球体濾過率の減少による腎機能障害に起因するとされている(J. Stud. Alc., 19 203-205 1958) (Jpn. J. Alcohol & Drug Dependence 11 (4) 327-346 1982) 従ってフラボノイド並びにサボンにより血中尿素窒素の上昇が抑制された事実はアルコールによる腎糸球体濾過率の減少を改善している事を示すものであり、腎機能障害の改善効果も期待させるものである。

次に、PF-1F、PR-1F並びにPF-SPの投与投与における急性毒性試験をddY系雄性マウスを用い1群5匹として行った。その結果、3種薬剤とも5000mg/kg、で72時間以内における死亡例は全く認められなかった。これらの結果は本発明の薬剤が有効性を考慮すると極めて毒性が低く安全性の高い尿素窒素代謝障害の予防及び改善剤である事を示すものである。

更に、人間に対する有効投与量はこれまでの試験並びに大英の臨床上の投与用量(和漢医薬学会誌 Vol.18 22 1992)に照し、通常成人で3種薬剤とも350-700mgを1日3-4回に分けて経口的服用が適当である。

実施例 1

a) 顆粒剤の製造

PF-1F又はPR-1F又はPF-SP30gを細末とし、これに、それぞれ乳糖110gおよびステアリン酸マグネシウム1gを混合、この混合物を打錠して直径20mmのスラッグ錠とする。これを均等、整粒、篩別して20-50メッシュの顆粒剤を得た。

なお、この顆粒剤は錠状に包み、1回量600-1200mgで、1日3-4回服用できる。

b) カプセル剤の製造法

上記の新粒用もしくはそれを粉末としたもの125mg
をNo. 3のゼラチンカプセルに充填してカプセル剤を
得た。

なお、本カプセル剤は、症状に合わせて、1回5 -
10カプセル、1日3回まで服用できる。

実施例2

PF-1F又はPR-1F又はPF-SP25gを細
末とし、これをそれぞれ乳糖73g、微結晶セルロース
20g及びステアリン酸マグネシウム7gと混合し、
この混合物を単発式打錠機にて打錠して径7mm、重量1
25mgの錠剤を製造した。

なお、本錠剤は、1錠中に上記薬物をそれぞれ25mg
含有する。本錠剤は1回5 - 10錠を1日3 - 4回服用
することができる。

第1頁の続き

⑨Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

C 07 D 311/36
C 07 H 15/256
17/07

7375-4C
Z-7417-4C
7417-4C